Aus der 2. Medizinischen Klinik des Bürgerspitals Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. H. Ludwig)

Zur Therapie des Plasmozytoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
ATTILA JOSEF OLAH
von Basel

Hallwag Bern

1966

Aus der 2. Medizinischen Klinik des Bürgerspitals Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. H. Ludwig)

Zur Therapie des Plasmozytoms

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
ATTILA JOSEF OLAH
von Basel

Hallwag Bern

1966

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. H. Ludwig

---

Tag der Promotion: 10. 6. 1966

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Sonderabdruck aus PRAXIS, Schweizerische Rundschau für Medizin, 55. Jahrgang 1966, Nr. 10, Seite 258

Herrn Prof. Dr. med. H. Ludwig, auf dessen Veranlassung die vorliegende Arbeit entstand, möchte ich an dieser Stelle für seine Unterstützung und Förderung meinen besten Dank aussprechen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0098

Zur Therapie des Plasmozytoms

Von *A. J. Olah*

Das Krankheitsbild des Plasmozytoms wurde zum ersten Male 1889 von Kahler beschrieben. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine bösartige Wucherung der Plasmazellen im Knochenmark, welche in der Regel mit der Bildung von Paraproteinen einhergeht. Die Paraproteine sind Immunglobuline, welche sich in der Elektrophorese im β_2- und γ-Globulinbereich lokalisieren. Früher unterteilte man sie in β_{2A}-, β_{2M}- und γ-Globuline. Auf Grund der Tatsache, dass sie alle mit Anti-γ-Globulinserum eine Präzipitationsreaktion zeigen, werden sie neuerdings als γ_{1A}-, γ_{1M}- und γ_2-Globuline benannt. Von amerikanischer Seite wurden die Bezeichnungen IgA (= γ_{1A}), IgM (= γ_{1M}) und IgG (= γ_2) vorgeschlagen (1).

Das klinische Bild der Krankheit ist sehr mannigfaltig. Anämie, Niereninsuffizienz, extrem hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit, Knochenschmerzen und pathologische Frakturen sind die häufigsten Symptome. Es gibt Verlaufsformen von Plasmozytom, bei denen Nierensymptome ganz im Vordergrund stehen, während die Analyse der Bluteiweisse ganz normale Werte ergeben kann (2).

Die Ausbreitungsformen im Körper erlauben eine weitere Differenzierung: in solitäre, multiple, diffuse Formen bis zur Plasmazellenleukämie. Die Lokalisation der extraossalen Form betrifft nach Kindler (3) überwiegend den oberen Respirationstrakt. Die Uebergänge zwischen den einzelnen Typen sind fliessend.

Die Therapie des Plasmozytoms bestand früher in chirurgischer Sanierung und Röntgenbestrahlung isolierter Herde. Die Indikation dieser Methoden ist stark beschränkt, ausserdem sind Plasmozytome auf Röntgenbestrahlung nur wenig empfindlich.

Durch die Chemotherapie wurden diese Methoden weitgehend verdrängt. Die Wirksamkeit der von Snapper eingeführten Stilbamidin- und Pentamidin-Behandlung sowie des Zytostatikums Urethan wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Obwohl man gelegentlich die gute zytostatische Wirkung von Urethan beim Plasmozytom betont (4, 5), steht doch dem Therapieeffekt

seine allgemeine Toxizität, vor allem auf das Knochenmark, gegenüber. Die Erfolgsquote des Senfgasderivates Melphalan entspricht ungefähr derjenigen von Endoxan (6).

Das von Arnold und Bourseaux (7) synthetisierte Präparat Endoxan ist ein zytostatisch wirksamer zyklischer N-Lost-Phosphamidester. Aus dem Gegensatz zwischen seiner Unwirksamkeit in vitro und seiner guten kanzerotoxischen Wirkung in vivo wurde geschlossen, dass die Substanz selbst eine unwirksame Transportform darstellt, welche erst im Organismus über eine oder mehrere Abbaustufen in die Wirkform übergeführt wird. Gemäss dem Transportform-Wirkform-Prinzip ist seine Toxizität für normale Zellstrukturen wesentlich vermindert. Diese Annahme fand sowohl in Tierexperimenten wie in klinischen Untersuchungen ihre Bestätigung.

Mehrere Autoren berichten über die günstige Wirkung von Endoxan beim Plasmozytom (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Fass (15) stellte die Behandlungsergebnisse verschiedener Autoren bei 88 mit Endoxan behandelten Fällen zusammen. Bei 53,4 % der Fälle sah man Teilremissionen, bei 13,6 % geringe Besserungen. Bei 29 Patienten (= 32,9 %) war die Therapie erfolglos. Diesen guten Ergebnissen stehen andere gegenüber, bei denen der Behandlungserfolg nur bescheiden war oder überhaupt ausblieb (16, 17, 18).

Die Kriterien einer Remission zu umschreiben ist schwierig. Um von einer deutlichen Besserung sprechen zu können, müssen gefordert werden:

— Abnahme der Plasmazellenvermehrung im Sternalmark und Normalisierung der Myelopoese.
— Besserung der oft vorhandenen Anämie.
— Rückgang der beschleunigten Blutsenkungsgeschwindigkeit.
— Reduktion des M-Gradienten, des vermehrten Gesamtproteins und der Paraproteinämie.
— Besserung der Knochenschmerzen.
— Konsolidierung osteolytischer Herde oder wenigstens Hemmung des Fortschreitens.

Erfahrungsgemäss wird eine Minderung oder sogar völliges Verschwinden der subjektiven Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens schon nach kurzfristiger Gabe von Endoxan erreicht. Die Nierenveränderungen sind nur

schwer zu beeinflussen. Eine röntgenologisch nachweisbare Rückbildung der Knochendefekte ist selten.

An der II. Medizinischen Klinik des Bürgerspitals Basel wurden von 1960 bis Ende 1964 elf Plasmozytomkranke mit Endoxan behandelt. Die Altersverteilung erstreckt sich vom 50. bis zum 82. Lebensjahr und liegt im Durchschnitt bei 65 Jahren. Sieben Patienten sind inzwischen gestorben, vier leben noch und stehen unter Dauertherapie mit Endoxan.

Die immunoelektrophoretische Untersuchung ergab in drei Fällen eine γ_{1A}-, in sechs Fällen eine γ_2-Paraproteinämie. In je einem Falle stellte man eine α_2- bzw. γ-Dysproteinämie fest. Das Sternalpunktat zeigte bei neun Patienten das typische Bild des Plasmozytoms, bei zwei Kranken war der Befund atypisch.

Kasuistik

1. O. H., ♂, 50j., α_2-Plasmozytom.

Anfangs *Juli 1960* Schmerzen in der LWS. Diagnose des Hausarztes nach einer Röntgenaufnahme: *osteolytischer Prozess im 9. und im 12. Brustwirbel.* Am 12. 9. 1960 Spitaleintritt. Aufnahmebefund: reduzierter AZ, Schmerzen in der LWS, Patient weitgehend immobil. Hb 12,6, Erythro 3,96, Leuko 4050, BSG 60/95, Gesamteiweiss 6,6 g%, Albumin 3,26 und α_2-Globuline 0,50 g%. Immunoelektrophoretisch waren keine Paraproteine nachweisbar. Serum-Ca 14,0, alk. Phosphatase 1,83, Harnstoff 46 mg%. Urin auf Eiweiss und Bence-Jones negativ. Die Kreatininclearence war viermal stark pathologisch (Werte zwischen 25 und 50 ml/min). Röntgenbefund: Schädel o. B., Impressionsbruch des 9. Brustwirbels, Deckplatteneinbrüche in der ganzen unteren BWS, starke Osteoporose. Das *Sternalpunktat* zeigte *das Bild des Plasmozytoms* mit Verdrängung der normalen Blutbildung. Am 12. 12. 1960 wurde mit der Endoxanbehandlung begonnen, 100 mg/die i. v. Zwei Wochen darauf stieg die BSG auf 103/140, ein Monat später betrug sie 110/152 und fiel dann bis zum Austritt des Patienten sukzessive auf 24/52 herab. Die α_2-Globuline stiegen etwas an, beim Austritt war ihr Wert 0,79 g%. Der Harnstoff schwankte zwischen 42 und 131 mg%. Auch die mehrmals pathologisch verminderte Phenolrotausscheidung und die Proteinurie (Esbach zeitweilig bis zu 48 g%) deuteten auf eine wahrscheinliche Nierenbeteiligung hin. Bence-Jones war stets negativ. Die Röntgenaufnahmen zeigten anfänglich ein weiteres Fortschreiten der Destruktion in der LWS, doch $4^1/_2$ Monate nach Beginn der Therapie nahmen die Wirbeldeformationen nicht mehr zu.

1. Fall. O. H.

	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	α-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebensdauer
1. Eintritt	+++	12,6	4050	60/95	+	6,65	3,26	0,50	—	+++	+	
nach 15,1 g Endoxan	—	11,7	3950	24/52		5,45	2,7	0,79		+++	+	
2. Eintritt	+++	10,7	7500	116/130	+	6,2	2,51	1,36	—		++	
nach 19,8 g Endoxan	—	11,9	8800	25/58		5,4	3,0	0,65			+++	
3. Eintritt	+++	11,4	6800	119/130	+	5,9	2,84	1,03	—		++++	
nach 35 g Endoxan	+++++	11,2	2400							+++	+++++	55 Mo

Wegen Absinken des Hb erhielt der Patient zweimal eine Bluttransfusion. Die Leukozyten sanken während der Behandlung zweimal unter 2000. Nach Absetzen des Präparates für zwei Tage erholten sie sich wieder. Ein *völliges Verschwinden der Knochenschmerzen* wurde *schon nach zwei Wochen* Therapie erreicht. Am 23. 6. 1961 verliess der Patient in gutem AZ und beschwerdefrei das Spital. Mit Hilfe eines Stockes konnte er gut gehen. Während der stationären Behandlung erhielt er 15,1 g Endoxan, kombiniert mit Ultracorten und Durabolin. Die ambulante Weiterbehandlung bestand lediglich in Ultracorten und Durabolin. Der Patient war *vom September 1961 bis Dezember 1963* als Chemiearbeiter *voll arbeitsfähig*. Ende Dezember traten starke Schmerzen im ganzen Thorax auf. Im Februar 1964 stürzte er auf die rechte Schulter und klagte seither über Schmerzen und Bewegungseinschränkung im rechten Schultergelenk.

Am 5. 3. 1964 trat der Patient bei uns wieder ein. Eintrittsbefunde: Druckdolenz des ganzen Thorax und der rechten Schulterregion, Spontanschmerzen in der WS. BSG 116/130, Gesamteiweiss 6,2 g%, α_2-Globuline 1,36 g%. Osteolytische Herde in mehreren Rippen und in beiden Schlüsselbeinen. Ein grosser Herd befand sich in der rechten Scapula. Diesmal wurden drei Endoxanstösse von 1,5 g i. v. verabreicht. Die subjektive Besserung stellte sich schon nach dem ersten Stoss ein. Bis zum Austritt am 6. 6. 1964 verschwanden die Knochenschmerzen vollständig, und die Schulter wurde wieder voll beweglich. Die BSG ging auf 25/58 zurück, bei der Elektrophorese fand man 0,65 g% α_2-Globuline. Eine Röntgenaufnahme am Austrittstag zeigte weitere Zunahme der Knochenzerstörung.

Am 22. 7. 1964 stürzte der Patient zu Hause vom Stuhl und brach dabei den rechten Oberarm. Die Kallusbildung setzte trotz Röntgenbestrahlung nicht ein, es entwickelte sich eine Pseudarthrose. Seit dem letzten Spitalaufenthalt erhielt der Patient täglich 100 mg Endoxan per os. Wegen zunehmender Schmerzen im rechten Oberarm erfolgte am 1. 9. 1964 die erneute Einweisung. Bei der Aufnahme bestand eine leichte Anämie, die BSG war wiederum auf 119/130 angestiegen, auch die α_2-Globuline zeigten eine Vermehrung. Das Sternalpunktat entsprach früheren Befunden. Die Knochendestruktion schritt weiter fort. Unter der Stosstherapie kam es sechsmal zu leukopenischen Reaktionen. Die Endoxangesamtdosis erreichte 35 g. Der Patient starb nach vier Tagen Oligurie am 11. 11. 1964. Die Sektion ergab multiple Metastasen im Skelett des Stammes, in der Schädelkalotte, in der Leber und in der Pleura parietalis. Die Nieren zeigten eine schwere Plasmozytomnephrose.

2. E. L., ♂, 55j., γ_2-Plasmozytom.

Ein Jahr vor der Diagnosestellung traten *Schmerzen im Bereiche der 6. Rippe* auf. Wegen starker Zunahme der Beschwerden wurde der Patient auf der Chirurgie hospitalisiert und am 10. 8. 1961 wegen Verdacht auf Plasmozytom zu uns verlegt. Befunde: Hb 12,2, Erythro 3,74, Leuko 7600, *BSG 107/124, Gesamteiweiss 9,65 g%*, Albumin 2,8 und γ-Globuline 5,0 g%. Die Immunoelektrophorese zeigte eine *γ_2-Paraproteinämie*. Die Nierenfunktionsprüfungen waren im Bereiche der Norm. Bence-Jones negativ. Das *Sternalpunktat* fiel *positiv* aus. Röntgenologisch konnten im Schädeldach, in der linken Clavicula, im linken Schulterblatt und in der LWS zahlreiche Aufhellungsherde nachgewiesen werden. Während des ersten Spitalaufenthaltes wurden 25,5 g Endoxan in Dosen von 100 bis 200 mg/die verabreicht. Die Besserung war eindeutig: Verminderung der BSG auf 16/39, Rückgang der γ-Globuline auf 0,8 g%. Die Knochenherde im Schädel bildeten sich nach fünf Monaten etwas zurück, die Destruktion der Wirbel schritt nicht weiter fort. Als ambulante Therapie erhielt der Patient 10,8 g Endoxan intravenös in zehn Monaten. Bei der Nachkontrolle *neun Monate nach der Diagnose* fand man im Sternalpunktat *normales Knochenmark* vor. Die *BSG* sank auf *normale Werte*. Die *Elektrophorese blieb normal*. Schmerzen im Schädel, in der Hüfte und Schulter rechts erforderten eine erneute Einweisung am 11. 12. 1962. Der Blutbefund war unauffällig, BSG 13/39, γ-Globuline normal. Eine Progredienz der Osteolysen im Schädel war nicht nachweisbar, dagegen sind neue Herde im rechten Schultergelenk und in der Clavicula entstanden. Nach einem Monat wurde der Patient ohne subjektive Beschwerden und mit vollkommen normalen Laborwerten wieder entlassen. Seit der Diagnose erhielt er nun 41,1 g Endoxan. Nach drei Monaten trat er in prämorbidem Stadium wieder in die Klinik ein und kam nach einigen Tagen unter Zeichen der Rechtsinsuffizienz ad exitum.

3. L. P., ♀, 64j., γ_{1A}-Plasmozytom.

Zehn Monate vor Eintritt Kreuzschmerzen. LWS röntgenologisch o. B. Seit zwei Wochen vor der Einweisung starke Müdigkeit, Schmerzen im Kreuz beim Gehen und Bücken. Bei der Erstuntersuchung am 5. 12. 61 fand man ausser der stark beschleunigten BSG und einer Vermehrung der γ-Globuline zunächst nichts Pathologisches. Die Patientin wurde nach einer allgemein roborierenden Behandlung am 12. 1. 1962 entlassen. Das nach Entlassung eingetroffene Resultat der *Immunoelektrophorese* erlaubte die nachträgliche Dia-

2. Fall. E. L.

	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	γ-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebensdauer
1. Eintritt	+++	12,2	7600	107/124	+	9,65	2,8	5,0	—	—	+++	
nach 25,5 g Endoxan	(+)	10,0	4900	16/39		5,35	2,73	0,8	—	—	++	
nach 29 g Endoxan	—	14,2	5100	4/17	—	6,55	3,57	0,82			+++	
2. Eintritt	+++	13,4	6000	13/39		5,85	3,1	0,76			++++	
nach 41,1 g Endoxan	—	13,1	4400	5/21		6,55	3,27	0,75		—		
3. Eintritt	++++	8,1	3500			8,3	2,07	4,1	—			19 Mo

3. Fall. L. P.

	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	γ-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebensdauer
1. Eintritt	++			121/127				3,14				
2. Eintritt	+++	8,7	2800	146/148	+	9,8	2,8	5,54	+	(+)	+	
nach 15,9 g Endoxan	—	9,0	3200	30/60		5,55	2,9	0,94			++	
nach 25,9 g Endoxan	+++	7,3	2700	146/147	+	8,8	2,8	4,53	+	+	+++	39 Mo

gnosestellung auf Plasmozytom. Man konnte die Patientin nicht zur erneuten Hospitalisation bewegen. Zu Hause besorgte sie den Haushalt zunächst ohne Beschwerden. Im April 1962 traten Schmerzen im rechten Beckenkamm auf. Bis zur Einweisung am 18. 6. 1962 war die Patientin bettlägerig. Bei der Aufnahme fand man nebst schlechtem AZ eine *faustgrosse, druckdolente Resistenz am rechten Beckenkamm.* Die Beweglichkeit des rechten Hüftgelenkes war stark eingeschränkt. Hb 8,7, Erythro 3,08, Leuko 2800, *BSG 146/148, im Knochenmark* stellte man eine enorme Vermehrung pathologischer *Plasmazellen* fest. Die Röntgenaufnahme zeigte osteolytische Herde in der 3. Rippe rechts und im rechten Darmbein. *Bence-Jones* war *dreimal positiv,* Harnstoff und Nierenfunktionsprüfung leicht pathologisch. Die Patientin wurde mit Endoxan zwischen 100 bis 200 mg i. v. täglich behandelt. Zusätzlich gab man Ultracorten und Durabolin. Nach Verabreichung von 8,3 g des Präparates nahm die BSG auf 52/90 ab, die γ-Globulinfraktion betrug nur noch 2,42 g%. Die Knochenherde blieben stationär. Beim Austritt am 27. 12. 1962 war der Tumor noch etwa eigross, die Knochenschmerzen verschwanden völlig. Die Anämie von 9,0 g Hb und die Thrombopenie mit 78 000 Plättchen zeigten an, dass die Beeinträchtigung der Blutbildungssysteme durch die Plasmazellwucherung weiterhin fortbestand. Das Serumeiweiss war mit 5,55 g% ziemlich niedrig, die γ-Globuline lagen im Normbereich (0,94 g%). Die Knochenherde nahmen an Grösse kaum zu. In einem ersten Schädelbild entdeckte man linsengrosse, multiple Aufhellungen. Während der Spitalbehandlung erhielt die Patientin 15,9 g Endoxan. Leukopenien unter 2000 sah man nur zweimal. Das Hb musste mit zehn Bluttransfusionen auf annähernd normale Werte gebracht werden.

Nach Entlassung hatte die Patientin ausser einer mässigen Herzinsuffizienz keine Beschwerden. Die Dauerbehandlung mit Endoxan vom Austritt bis Juli 1964 war mit 10 g per os sicher unzureichend. Sie musste häufig wegen Magendarmstörungen unterbrochen werden. Wegen Schmerzen im Becken und im Kreuz wurde die Patientin am 30. 9. 1964 auswärtig hospitalisiert. Die Befunde liessen das Finalstadium der Krankheit erkennen. Wegen der starken Leukopenie wurde von einer Behandlung mit Endoxan abgesehen. Die Patientin kam am 17. 12. 1964 ad exitum.

4. L. S., ♀, 74j., γ-Plasmozytom.

Der Beginn der Beschwerden konnte nicht genau ermittelt werden. Die Patientin trat am 7. 3. 1962 in die Klinik ein.

4. Fall. L. S.

Eintritt	++	subjektive Beschwerden
	10,9	Hb in g%
	8400	Leukozyten
	120/129	BSG
	—	Sternalpunktat
	8,65	Gesamteiweiss in g%
	2,68	Albumin in g%
	4,41	γ-Globulin in g%
	+	Bence-Jones-Eiweiss
	++	Nierenfunktion
	—	Röntgenbefund
		Ueberlebensdauer
nach 3,3 g Endoxan	++++	subjektive Beschwerden
	8,4	Hb in g%
	8000	Leukozyten
	92/118	BSG
	—	Sternalpunktat
	5,75	Gesamteiweiss in g%
	2,01	Albumin in g%
	1,78	γ-Globulin in g%
	—	Bence-Jones-Eiweiss
	+++	Nierenfunktion
	—	Röntgenbefund
	2 Mo	Ueberlebensdauer

5. Fall. A. W.

Eintritt	+	subjektive Beschwerden
	8,3	Hb in g%
	2400	Leukozyten
	151/153	BSG
	+	Sternalpunktat
	11,4	Gesamteiweiss in g%
	2,85	Albumin in g%
	6,44	γ-Globulin in g%
	—	Bence-Jones-Eiweiss
	++	Nierenfunktion
	—	Röntgenbefund
		Ueberlebensdauer
nach 4,7 g Endoxan	+	subjektive Beschwerden
	8,6	Hb in g%
	1500	Leukozyten
	137/142	BSG
		Sternalpunktat
	6,8	Gesamteiweiss in g%
	2,11	Albumin in g%
	2,92	γ-Globulin in g%
	—	Bence-Jones-Eiweiss
		Nierenfunktion
		Röntgenbefund
	1,5 Mo	Ueberlebensdauer

Leichte Anämie, Blutbild sonst unauffällig. Die Elektrophorese ergab bei 8,65 g% Gesamteiweiss eine *starke Vermehrung der γ-Globulinfraktion.* Immunoelektrophoretisch fand man *keine Paraproteine.* Im Sternalmark sah man eine atypische lymphoid-plasmazelluläre Reaktion. Neben einer leichten Proteinurie ist der Nachweis des Bence-Jones-Eiweisskörpers zweimal gelungen. Die Kreatininclearance war stark vermindert. Röntgenologisch konnte man keine Knochenherde finden. Eine Woche nach der Diagnose wurde Endoxan intravenös gegeben. Man begann mit 100 mg täglich, bald wurde die Dosis auf 200 mg erhöht. Unter der gleichzeitigen Verabreichung von Ultracorten und Durabolin trat eine geringe Abnahme der *BSG* von anfänglich *120/129* auf 92/118 ein. Die γ-Globuline verminderten sich auf 1,78 g%, die Bence-Jonessche Proteinurie verschwand. Eine interkurrent auftretende Bronchopneumonie mit letalem Ausgang liess die Verabreichung von nur 3,3 g Endoxan zu.

5. A. W., ♂, 83j., γ_2-Plasmozytom.

Am 7. 7. 1962 wurde der Patient mit der Diagnose Herzinsuffizienz und Verdacht auf Plasmozytom eingewiesen. Eintrittsbefunde: reduzierter AZ, Schmerzen im Epigastrium. Hb 8,3, Erythro 2,07, Leuko 2400, *BSG 151/153, Serumeiweiss 11,4 g%,* Albumin 2,85 g%, γ-Globuline 6,44 g%. Immunoelektrophorese: *γ_2-Paraproteinämie.* Sternalpunktat: Wucherung pathologischer Plasmazellen mit Verdrängung der normalen Blutbildung. Die Nierenfunktionsprüfungen waren stark pathologisch. Das i.-v. Pyelogramm zeigte eine beidseitig gestörte Nierenfunktion mit verzögerter Kontrastmittelausscheidung. Esbach 8,5 g‰. Bence-Jones war dreimal negativ. Röntgenologisch waren keine Destruktionsherde nachweisbar. Eine Woche nach der Diagnose wurde mit der Endoxantherapie begonnen. Anfänglich gab man 100 mg, später 200 mg täglich. Nach Verabreichung von 3,5 g Endoxan konnte man nur eine geringgradige Verminderung der BSG (137/142) feststellen, dagegen sank das Serumeiweiss auf 6,8 g%, der γ-Globulinanteil war mit 2,92 g% immer noch stark vermehrt. Die Proteinurie nahm ebenfalls ab.

Die verabreichte Gesamtdosis betrug 4,7 g Endoxan. Eine Leukopenie wurde während der Behandlung nicht beobachtet. Das Allgemeinbefinden des Patienten war bis zum Schluss befriedigend. Infolge der Herzinsuffizienz, die sich trotz intensiver Behandlung nicht besserte, starb der Patient am 1. 9. 1962.

6. Fall. A. K.

	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	γ-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebensdauer
1. Eintritt	—	13,9	13 600	104/111	+	7,45	2,27	2,38	—	++	+++	
nach 2,9 g Endoxan	(+)	11,8	4 500	55/100		7,75	3,04	3,1				
2. Eintritt	++	11,5	8 000	111/130		7,8	2,65	2,69			+++	
nach 5,9 g Endoxan		12,2	2 200									2,5 Mo

6. A. K., ♂, 72j., γ_2-Plasmozytom.

Anlässlich einer Röntgenuntersuchung $1^1/_2$ Jahre vor dem Spitaleintritt wurde eine *Wirbelkompression* festgestellt. In der darauffolgenden Zeit hatte der Patient ausser einem mässigen Gewichtsverlust keine Beschwerden.

Die Einweisung erfolgte wegen Pneumonie mit Pneumokokkensepsis und dekompensiertem Schwielenherz. Das Plasmozytom war eine Zufallsdiagnose. Die Befunde: Status febrilis, Hb 13,9, Erythro 4,20, Leuko 13 000, *BSG 104/111*, Gesamteiweiss 7,45 g%, Albumin 2,27 g%, γ-Globuline 2,38 g%, immunoelektrophoretisch γ_2-*Paraproteinämie*. Harnstoff 61 mg%, Kreatininclearance stark vermindert (33 ml/min), Urin Bence-Jones negativ. Das Sternalmark zeigte normale Zusammensetzung ohne morphologische Besonderheiten. Das Cristapunktat erlaubte die Diagnose auf Plasmozytom. Röntgenologisch wurden multiple Knochendefekte in sämtlichen Brustwirbeln, in der linken Clavicula, im Schädel und im Unterkiefer gefunden. Bis zum Austritt bekam der Patient 2,9 g Endoxan in täglichen Dosen von 200 mg. Neben Endoxan wurden noch Prednison, Durabolin und Benadon gegeben. Die Pneumonie und die Herzinsuffizienz behandelte man mit der üblichen Chemotherapie. Beim Verlassen des Spitals war der Kranke ohne Beschwerden. Austrittsbefunde: BSG 55/100, Gesamteiweiss 7,75 g%, γ-Globuline 3,1 g%. Zu Hause erhielt der Patient 1 g Endoxan. Er war bettlägerig, wurde inappetent und kachektisch. Am 20. 4. 1963 wurde er erneut eingeliefert. BSG 111/130, Serumeiweiss 7,8 g%, γ-Globuline 2,69 g%. Am 2. 5. 1963 starb er. Bis zu seinem Tode erhielt er insgesamt 5,9 g Endoxan. Der Pathologe gab Lungenembolie als Todesursache an. Bei der Sektion fand man zahlreiche Plasmozytomherde in der WS und in der Schädelkalotte.

7. H. Sch., ♂, 77j., γ_{1A}-Plasmozytom.

Vor der Spitaleinweisung suchte der Patient seinen Hausarzt wegen Kreuzschmerzen, Gehbeschwerden und Gewichtsverlust von rund 10 kg in den letzten vier Monaten auf. Als Ursache wurden *Wirbelmetastasen* eines malignen Tumors erkannt. Der Patient war vom 3. 9. 1962 bis 19. 11. 1962 an unserer Klinik hospitalisiert. Befunde beim Eintritt: Hb 9,3, Erythro 2,8, Leuko 4650, *BSG 140/142*, Harnstoff 63 mg%, Gesamteiweiss 7,7 g%, γ-Globuline 2,85 g%. Bei der Immunoelektrophorese fand man Paraproteine im γ_{1A}-*Bereich*. Das Sternalpunktat ergab eine lymphoidzellige-plasmazelluläre Reaktion. Die Röntgenaufnahmen zeigten neben allgemeiner Rarefizierung verschiedene Wirbeleinbrüche und Knochendefekte im Schädel.

Die Schmerzen bildeten sich nach mehreren Serien von Endoxan weitgehend zurück, die Laborbefunde erfuhren jedoch keine wesentliche Veränderung. Beim Austritt war der Patient beschwerdefrei, so dass er die Heimreise auf die Kanarischen Inseln antreten konnte. Dort starb er allerdings nach 5½ Monaten, acht Monate nach der Diagnose. Der Patient erhielt 8,2 g Endoxan in Dosen von 100 bis 200 mg täglich.

8. L. M., ♂, 63 j., γ_2-Plasmozytom.

Der Patient wurde am 16. 2. 1963 als Status febrilis eingewiesen. Die Routineuntersuchungen ergaben als Zufallsbefund Plasmozytom. Im Verlaufe der Krankheit trat der Patient bei uns mehrmals zu Kontrollen ein. Die Therapie wurde ambulant durch den Hausarzt durchgeführt.

Die Untersuchungen beim ersten Eintritt zeigten folgende Resultate: Hb 14,2, Leuko 9000, BSG 48/95, Gesamteiweiss 7,45 g%, Albumin 2,98 g%, γ-Globuline 2,5 g%, immunoelektrophoretisch γ_2-Paraproteinämie, Nierenfunktion nicht gestört, Bence-Jones negativ, röntgenologisch diffuse Osteoporese der WS, keine Knochendefekte. Das Sternalmark war auf Plasmozytom stark verdächtig, und die einen Monat später vorgenommene Cristapunktion zeigte die typischen Veränderungen beim Plasmozytom. Nach einem Monat war die BSG nur noch 7/20, das Serumalbumin nahm leicht zu, ohne wesentliche Veränderungen der γ-Globuline. Zu Hause erhielt der Patient zunächst 200 mg Endoxan täglich intravenös, später 150 mg per os. Als Adjuvantien wurden Prednison, Benadon und Deca-Durabolin gegeben. Bei der Kontrolluntersuchung fünf Monate nach der Diagnose betrug der γ-Globulinanteil 1,75 g%, und im Knochenmarkpunktat konnte man eine deutliche Abnahme der Plasmazellen erkennen. Nach weiteren fünf Monaten wurde die BSG normal (5/14), das Serumeiweissbild normalisierte sich ebenfalls, wobei eine leichte Erhöhung der γ-Globuline immer noch bestand. Im Sternalmark nahmen die Plasmazellen an Zahl weiter ab. Knochenherde waren nie nachzuweisen. Der Patient hatte ausser gelegentlichen Wadenschmerzen keine Beschwerden und war die ganze Zeit voll arbeitsfähig. Seit der Diagnose erhielt er 61 g Endoxan.

9. H. B., ♀, 51j., γ_2-Plasmozytom.

Die Patientin wurde in auswärtigen Kliniken monatelang als Spondylitis tbc mit Tuberkulostatika und Gipsbett behandelt. Als sie am 10. 10. 1963 zu uns kam, bestanden starke

8. Fall. L. M.

	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	γ-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebensdauer
Eintritt	—	14,2	9000	48/95	++	7,45	2,98	2,5	—	—	—	
nach 6 g Endoxan	—	12,8	6400	7/20	++	7,8	3,64	2,42	—		—	
nach 19,2 g Endoxan	—	13,0	5200	10/26	+	6,5	3,12	1,75	—	—	—	
nach 26,1 g Endoxan	—	12,0	3500		(+)	5,9	2,86	1,35			—	
nach 58 g Endoxan	—	13,8	6200	5/14	+	7,05	4,02	1,41	—		—	22,5 Mo

7. Fall. H. Sch.

	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	γ-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebensdauer
Eintritt	++	9,3	4650	140/142	—	7,7	3,23	2,85	—		++	
nach 8,2 g Endoxan	—	9,0	2300	134/138								8 Mo

gürtelförmige Schmerzen im Thorax schon seit acht Monaten. Sie war hochgradig anämisch mit *4,3 g%/o Hb* und *1,32 Erythrozyten.* Eine Thrombopenie war ebenfalls vorhanden (74 000). *BSG 176/178, Gesamteiweiss 9,4 g%/o, davon 4,75 g%/o γ-Globuline.* Das Sternalpunktat zeigte das *Zellbild des Plasmozytoms* mit weitgehender Verdrängung der Erythro- und Thrombopoese. Neben mässiger Proteinurie war der Harnstoff stark erhöht, die Phenolrotausscheidung deutlich vermindert. Bence-Jones-Eiweisskörper konnte im Urin nie nachgewiesen werden. Bei der Röntgenuntersuchung fand man multiple Herde in den Wirbeln, Rippen, im rechten Darmbein, in beiden Femora und im Schädel.

Nach fünf Monaten konnte die Patientin mit einem Stützkorsett fast vollkommen schmerzfrei entlassen werden. Austrittsbefunde: Hb 11,2, Thrombozyten 166 000, BSG 39/72, Gesamteiweiss 6,8 g%/o, γ-Globuline 2,2 g%/o. Die Therapie wurde zu Hause mit 150 mg Endoxan täglich fortgesetzt. Die Gesamtdosis beträgt bis zur Zeit 59 g. Bei der Kontrolle acht Monate nach Spitalaustritt fand man nur noch 1,32 g%/o γ-Globuline. Die Patientin ist vollkommen beschwerdefrei und arbeitet im eigenen Haushalt.

10. E. Sch., ♀, 64j., γ_2-Plasmozytom.

Am 22. 4. 1964 wurde die Patientin mit der Diagnose Lungenembolie eingewiesen. Die Diagnose des Plasmozytoms stellte man per Zufall. Eintrittsbefunde: Hb 10,4, BSG 55/98, Gesamteiweiss 6,65 g%/o, Albumin 3,0 g%/o, γ-Globuline 2,0 g%/o. Immunoelektrophoretisch γ_2-Paraproteinämie. Das Sternalpunktat war auf Plasmozytom verdächtig. Röntgenologisch waren keine osteolytischen Herde nachweisbar. Keine Bence-Jones-Proteinurie.

Nach 1½ Monaten wurde die Patientin in gutem Allgemeinzustand und ohne Beschwerden entlassen. Die begonnene Therapie wurde mit 150 mg Endoxan per os täglich weitergeführt. Insgesamt wurden 9,9 g Endoxan verabreicht. Die Resultate der dreimonatlich vorgenommenen Kontrollen sowie das Anhalten der Beschwerdefreiheit sprechen dafür, dass das weitere Fortschreiten der Krankheit aufgehalten wurde.

11. H. V., ♀, 67j., γ_{1A}-Plasmozytom.

Beim Spitaleintritt am 19. 5. 64 gab die Patientin starke Schmerzen in der BWS und im Kreuz an. Die Laboruntersuchungen ergaben folgende Resultate: Hb 9,0, Erythro 2,59, Leuko 8100, Thrombo 90 000, *BSG 144/154, Gesamteiweiss 7,95 g%/o,* Albumin 2,78 g%/o, γ-Globuline 3,85 g%/o. Immuno-

9. Fall. H. B.										
	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	γ-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebens-dauer
Eintritt	++	4,3	8000	176/178	+	9,4	3,0	4,75	—	++	+++	
nach 16,8 g Endoxan	—	11,2	3800	39/72		6,8	2,9	2,2				
nach 26 g Endoxan	—	10,8	4600	87/126		6,85	3,53	1,64			+++	
nach 54 g Endoxan	—	11,7	6100	61/99		6,3	3,28	1,32				15 Mo

10. Fall. E. Sch.										
	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	γ-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebens-dauer
Eintritt	—	10,4	9200	55/98	+	6,65	3,0	2,0	—	(+)	—	
nach 4,9 g Endoxan	—	10,4	7100	15/32		7,2	3,17	2,23			—	
nach 9,9 g Endoxan	—	11,1	6250				3,7	2,58				8 Mo

elektrophoretisch wurde γ_{1A}-Paraproteinämie nachgewiesen. Der Urin war auf Bence-Jones-Eiweiss immer negativ. Die Röntgenaufnahmen des Knochensystems zeigten ausser einer mässigen Osteoporose und Spondylarthrose keine pathologischen Veränderungen. Sternalmark: reifzelliges Plasmozytom mit Verdrängung aller Blutbildungssysteme. Am Tag der Diagnosestellung wurde mit der Therapie begonnen. Die Rückenschmerzen besserten sich rasch. Die BSG nahm unter Endoxan nur geringgradig ab. Obwohl wegen Leukopenie Behandlungspausen eingeschaltet werden mussten, konnte die Patientin nach Verabreichung von 6 g Endoxan in 45 Tagen fast schmerzfrei austreten. Die γ-Globuline waren auf 3,09 g% zurückgegangen. Die Behandlung wurde vom Hausarzt fortgesetzt (20 g Endoxan). Die Patientin ist nach $7^1/_2$ Monaten noch am Leben.

Diskussion

Die therapeutische Ansprechbarkeit der einzelnen pathologischen Veränderungen war recht unterschiedlich. Besserung des Allgemeinbefindens und der Knochenschmerzhaftigkeit wird schon nach relativ kleinen Dosen Endoxan beobachtet (19, 20, 21). Die erstaunlich rasche Abnahme der Skelettschmerzen war auch bei unseren Patienten eindrücklich. Bei fünf Kranken stellte sich nach Verabreichung von durchschnittlich 9 g Endoxan völlige Schmerzfreiheit ein. Ein Patient mit Impressionsfrakturen der Brustwirbelsäule (Fall 1) wurde für 33 Monate als Chemiearbeiter wieder voll arbeitsfähig.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit reagierte in den meisten Fällen gut auf Endoxan. In drei Fällen kam es zunächst zu einem initialen Anstieg, welcher auch von Petrides und Moncke (22) und von Hessen (10) gesehen wurde. Die Verminderung der pathologischen Eiweissfraktion ging ohne wesentliche Beeinflussung der absoluten Albuminwerte regelmässig mit der Abnahme des Serumgesamteiweisses einher. Auch Plasmozytome mit Dysproteinämie (Fall 1 und 4) zeigten eine gute Reaktion.

Die osteolytischen Destruktionsherde und die eingeschränkte Nierenfunktion erwiesen sich, wie erwartet, als besonders therapieresistent. Die Rückbildung von Knochendefekten und die Besserung der Nierenfunktion

11. Fall. H.V.

	subjektive Beschwerden	Hb in g%	Leukozyten	BSG	Sternalpunktat	Gesamteiweiss in g%	Albumin in g%	γ-Globulin in g%	Bence-Jones-Eiweiss	Nierenfunktion	Röntgenbefund	Ueberlebensdauer
Eintritt	+++	9,0	8100	144/154	+	7,95	2,78	3,85	—		—	
nach 6 g Endoxan	+	9,8	3000	135/138	+	7,35	2,87	3,09	—	—		7,5 Mo

Zusammenfassung der pathologischen Befunde bei den elf Patienten:

	vorhanden bei Eintritt	Besserung unter Endoxan
Schmerzen	9 Patienten	8 Patienten
Erhöhte BSG	11 Patienten	9 Patienten
Vermehrung einer Globulinfraktion	11 Patienten	7 Patienten
Pathologisches Sternalmark	9 Patienten	2 Patienten
Knochendefekte	5 Patienten	1 Patient
Bence-Jones-Eiweiss	2 Patienten	1 Patient
Pathologische Nierenfunktion	5 Patienten	1 Patient

in je einem Falle waren nur wenig ausgeprägt und von kurzer Dauer. Korst D. R., Cliffors G. O. u. Mitarb. (23) sahen nur zweimal bei 165 mit Endoxan behandelten Fällen eine Regression der Osteolysen. Andere Autoren (11, 12, 24) konnten jedoch von deutlichem Rückgang der röntgenologischen Knochenveränderungen berichten. Um diesen Effekt zu erzielen, sollten nach Schumacher K. (11) die Tagesdosen nicht unter 6 mg/kg Körpergewicht liegen. Bei einem 70 kg schweren Patienten sollte man also 420 mg pro Tag geben, was bei uns nicht erreichbar war. Oberhalb 200 mg/die sah man sehr häufig Uebelkeit und Leukopenie.

Eine einheitliche Dosierung des Endoxan hat sich bis jetzt noch nicht durchgesetzt. Meistens wird eine Tagesdosis zwischen 100 und 200 mg vorgeschlagen. Die Höhe der Gesamtdosen ist sehr variabel. Für das Ausmass und die Dauer der Remissionen ist eine möglichst hohe Dosierung von entscheidender Bedeutung. Ausschlaggebend ist dabei nicht nur die verabreichte Gesamtmenge, sondern auch die Höhe der Tagesdosen. Vorlaender und Schumacher (25) empfehlen Dosen von 300 bis 600 mg/die. Die obere Grenze der Einzeldosen ist aber vor allem von der regelmässig auftretenden Leukopenie bestimmt.

Ausser dem Leukozytenabfall können sich andere Nebenwirkungen wie Nausea und Erbrechen, Wadenschmerzen, Exantheme und Haarausfall einstellen. Von Fass (15) wird ein Fall beschrieben, bei welchem sich ein Magenkarzinom unter Endoxan entwickelte. Die Kausalität konnte jedoch nicht bewiesen werden. Die Nebenwirkungen von Endoxan sind reversibel, man kann sie durch Absetzen des Präparates für einige Tage wieder zum Verschwinden bringen. Durch tägliche Verabreichung von Kortikoiden wirkt man der Leukopenie mit Erfolg entgegen. Die Kombination des Endoxan mit Prednison bewährte sich mehrfach (13, 26, 27) und nimmt in der Therapie des Plasmozytoms einen berechtigten Platz ein.

Bei unseren Patienten wurde Endoxan während der stationären Behandlung ausnahmslos intravenös verabreicht. Die perorale Medikation blieb der ambulanten Fortführung der Therapie vorbehalten. Die Einzeldosen lagen zwischen 100 und 200 mg. Selbst diese Dosen wurden nicht in allen Fällen vertragen, so dass unsere Durchschnittstagesdosis eher bei 150 mg lag. Möglicherweise haben wir auf die Leukozytenzahl zu weitgehend

Rücksicht genommen. In einem Falle versuchte man Endoxan in Stössen von 1,5 g zu geben; die erst nach 48 Stunden auftretende Leukopenie war jedoch so hartnäckig, dass keine höheren Tagesdurchschnittsdosen als 150 mg erzielt werden konnten. Die durchschnittliche Gesamtdosis betrug bei unseren Patienten 24,9 g (3,3 bis 61 g). Jedem Kranken wurden 10 bis 25 mg Prednison pro Tag gegeben. Als Anabolikum erhielten neun Patienten zweimal wöchentlich 50 mg Durabolin. In einigen Fällen gab man zusätzlich Kalzium- und Vitaminpräparate. Die oft vorhandene Anämie wurde mit Bluttransfusionen behandelt.

Die Leukozytendepression durch Endoxan war bei genügender Dosierung in jedem Falle zu beobachten. Sie muss als Zeichen einer ausreichenden zytostatischen Wirksamkeit aufgefasst werden. Im allgemeinen wurde versucht, die Leukozyten durch Dosisreduktion oder zeitweiliges Absetzen des Präparates bei 2000 bis 4000/mm³ zu halten. Durch diese Massnahmen konnte jedesmal die Normalisierung der Leukozytenwerte erreicht werden. Andererseits erlaubte die regelmässige Kontrolle der Leukozytenzahl stets die höchste noch zulässige Menge Endoxan zu geben. Der Leukozytenabfall schien von der Gesamtdosis unabhängig zu sein, entscheidend war die tägliche Zufuhr. Neben der Abnahme der Leukozyten wurde in drei Fällen eine vorübergehende Thrombozytopenie beobachtet. Bei drei Patienten musste die Behandlung wegen Nausea und Magenbeschwerden mehrmals unterbrochen werden. Pyridoxin beeinflusste diese Nebenwirkungen günstig. Ein Patient klagte zeitweilig über Wadenschmerzen, welche aber bald spontan nachliessen. Auffallender Haarausfall kam bei keinem Patienten vor.

Die mittlere Anamnesedauer beträgt 6,2 Monate (0 bis 20 Monate). Sie liegt für die verstorbenen Patienten mit neun Monaten bedeutend höher als für die Zahl noch Lebender (2,9 Monate). Bei zwei Kranken konnte der Zeitpunkt der ersten Beschwerden nicht genau festgestellt werden. In zwei Fällen wurde die Diagnose per Zufall gestellt. Die mittlere Ueberlebensdauer beträgt zurzeit 15,3 Monate (1,5 bis 55 Monate). Sie ist etwas niedriger, als allgemein in der Literatur angegeben (11, 23, 24, 28). Nach Feinleib und MacMahon (29) haben Männer eine kürzere Ueberlebenszeit als Frauen. In unserem Krankengut ist dieser Unterschied nicht feststellbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man mit Endoxan beim Plasmozytom weitgehende Remissionen erreichen kann. Vollkommene Heilung ist nur in den seltensten Fällen zu erwarten. Das Ziel der Therapie kann nur die Verlängerung des Lebens, bei jüngeren Patienten das Wiedererlangen der Erwerbsfähigkeit, sein.

Der Therapieerfolg kann an der Erfüllung der eingangs erwähnten Kriterien der Remission gemessen werden. Knochenschmerzen, beschleunigte Blutsenkung und Paraproteinämie bessern sich rasch. Osteolysen und Nierenveränderungen bleiben meistens unbeeinflusst. Als Applikationsmodus während der stationären Behandlung bewährte sich die intravenöse Verabreichung des Präparates. Höhere Dosen als 200 mg pro Tag werden auf die Dauer selten ertragen. Die Stosstherapie zeigte gegenüber täglichen, eher kleinen Dosen keine Ueberlegenheit. Sie erfordert in der Klinik meist längere Intervalle wegen der mit einiger Latenz einsetzenden Leukopenie. Die ambulante orale Behandlung scheint die Wirksamkeit intravenöser Injektionen nicht zu erreichen. Für die Vermeidung von Rückfällen ist die konsequente Durchführung der Therapie von grösster Wichtigkeit. Der Zusatz von Kortikosteroiden erscheint für den Erfolg bedeutsam. Er setzt bei längerer Dauer auch die Verabreichung eines anabolen Hormons voraus. Die Therapie kann weiterhin durch Kalzium in hohen Dosen sowie durch Vitaminpräparate ergänzt werden. Die Leukopenie, welche unter Endoxan auftritt, muss in Kauf genommen werden. Sie erfordert die regelmässige Kontrolle der Leukozytenzahl. Eine antibiotische Abschirmung ist von Fall zu Fall zu erwägen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über elf genau verfolgte Fälle von Plasmazytom berichtet, die mit Endoxan behandelt wurden. Der Krankheitsverlauf ist ausführlich beschrieben, die Untersuchungsbefunde sind in Tabellenform dargestellt.

Die Patienten erhielten Endoxan in Form einer intravenösen Kur mit Tagesdosen zwischen 100 und 200 mg und anschliessender oraler Dauerbehandlung. Die Gesamtdosis betrug im Durchschnitt 24,9 g. Endoxan wurde in jedem Falle mit Nebennierenrindensteroiden und einem Anabolikum kombiniert. Mit einer Ausnahme reagierten alle Patienten mit einer subjektiven Besserung. In neun Fällen sah man zum Teil lange anhaltende objektive Remissionen, in zwei Fällen versagte die Therapie wegen weit fortgeschrittenen Krankheitsstadiums.

Auf Grund der gesammelten Erfahrungen erscheint eine über längere Zeit konsequent durchgeführte Therapie für den Erfolg unerlässlich.

Literatur

1. *Fahey S. L.:* JAMA *194,* 183—186, 1965.
2. *Ludwig H.:* Schweiz. med. Wschr. *43,* 1082, 1958.
3. *Kindler U.:* Dtsch. med. Wschr. *23,* 1043—1049, 1965.
4. *Bock H. E.:* Méd. et Hyg. *17,* 482, 1959.
5. Study Committee of the Midwest Cooperative Chemotherapie Group (Best W. R.): JAMA *188,* 741—745, 1954.

6. *Moeschlin S., Jubin E.:* Praxis *44,* 1471—1476, 1964.
7. *Arnold H., Bourseaux F.:* Angew. Chem. *70,* 539—544, 1958.
8. *Gerhartz H., Algenstaedt D., Klessel I.:* Internist *1,* 278, 1960.
9. *Kohout J.:* Arzneim.-Forsch. *11,* 218—220, 1961.
10. *Hessen H.:* Inaug.-Diss., Düsseldorf, 1960.
11. *Schumacher K., Lange J., Fritz K. W.:* Münch. med. Wschr. *104,* 2110—2117, 1962.
12. *Zötl E.:* Münch. med. Wschr. *104,* 2414—2415, 1962.
13. *Gerhartz H.:* Mitteilungsdienst GBK NRW *2,* 891—905, 1963.
14. *Marti H. R.:* Schweiz. med. Wschr. *12,* 381—387, 1965.
15. *Fass H.:* Med. Mschr. *16,* 389—393, 1962.
16. *Bethell F. H.* u. Mitarb.: Cancer Chemother. Rep. *8,* 112—115, 1960.
17. *Foye L. V., Chapman C. G., Willett F. M., Adams W. S.:* Cancer Chemother. Rep. *6,* 39—40, 1960.
18. *Solomon J., Alexander M. J., Steinfeld J. L.:* JAMA *183,* 165—170, 1963.
19. *Wall R. L., Conrad F. G.:* Arch. of Int. Med. *108,* 456—482, 1961.
20. *Olmer J., Casanova P.:* Thérapie *16,* 755—759, 1961.
21. *Schulte-Brinkmann W., Mohn M.:* Strahlenther. *121,* 625—639, 1963.
22. *Petrides P., Moncke C.:* 7th Congr. Europ. Soc. Haemat., London, 1959, Verlag Karger, Basel, *II,* 556—559, 1960.
23. *Korst D. R., Cliffors G. O.* u. Mitarb.: JAMA *188,* 758—762, 1964.
24. *Unterberg K.:* Inaug.-Diss., Bonn, 1963.
25. *Vorlaender K. O., Schumacher K.:* Mon. ks. ärztl. Fortbild. *12,* 213—214, 1962.
26. *Körtge P.:* Folia haemat. Neue Folge *6,* 289—293, 1961.
27. *Klemm D., Schubothe H., Obrecht P., Langendorff H.:* Klin. Wschr. *16,* 805—809, 1963.
28. *Rivers S. L., Whittington R. M., Patno M. E.:* Cancer Chemother. Rep. *29,* 115—119, 1963.
29. *Feinleib M., MacMahon B.:* J. Nat. Cancer Inst. *24,* 1259—1269, 1960.

Adresse des Autors: Dr. Attila J. Olah, Basel.